

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus termasuk kedalam salah satu penyakit gangguan metabolisme yang paling umum di dunia dengan prevalensi yang terus meningkat dalam 50 tahun terakhir (Whiting *et al.*, 2011). Diabetes melitus (DM) ditandai dengan adanya hiperglikemia kronis akibat defisiensi relatif atau absolut hormon insulin (Gunathilaka *et al.*, 2020). Berdasarkan laporan sebelumnya, penderita DM di Indonesia lebih banyak terjadi pada perempuan (1,8%) daripada laki-laki (1,2%) dengan rentang terbanyak berada pada usia 55-56 dan 65-74 pada tahun 2018. Prevalensi diabetes di Indonesia diperkirakan akan ada 21,3 juta orang yang menderita diabetes pada tahun 2030 (Kemenkes RI, 2019). Selain itu, Indonesia menempati peringkat ke-7 sebagai negara dengan penyandang DM terbanyak di dunia pada tahun 2015 yaitu sebesar 10,7 juta dan diperkirakan akan naik ke peringkat 6 pada tahun 2040 (Soelistijo *et al.*, 2019; Kemenkes RI, 2020). Sebuah studi literatur sebelumnya telah mengidentifikasi prevalensi diabetes di dunia, yang menunjukkan hasil bahwa diperkirakan 463 juta orang menderita diabetes pada tahun 2019 dan diperkirakan akan ada 578 juta orang akan menderita diabetes pada tahun 2030 dan jumlahnya akan meningkat sebesar 51% (700 juta) pada tahun 2045 (Saeedi *et al.*, 2019; Kemenkes RI, 2020).

Ada dua tipe diabetes diantaranya diabetes melitus tipe 1 (DMT1) dan diabetes melitus tipe 2 (DMT2). DMT1 terjadi ketika jumlah insulin yang diperlukan untuk mengubah kelebihan glukosa menjadi glikogen tidak dapat diproduksi oleh sel β pankreas (Rodríguez *et al.*, 2018). DMT2 berkorelasi dengan derajat resistensi insulin yang tidak menentu, ketidakseimbangan sekresi insulin, apoptosis sel beta pankreas dan peningkatan produksi glukosa darah (Nanjan *et al.*, 2018). DMT2 merupakan salah satu tipe diabetes yang paling umum ditemukan karena terjadi hampir 90-95% kasus diabetes dari populasi di dunia (Palanisamy *et al.*, 2018; Huebschmann *et al.*, 2019, Marrs & Anderson, 2021). Diabetes ini dapat terjadi karena sensitivitas insulin yang tidak memadai atau ketika insulin tidak merespons glukosa darah di hati, sel lemak dan otot dengan baik. Hiperglikemia postprandial adalah salah satu penyebab yang mendorong perkembangan diabetes

melitus tipe-2 (DMT2). Hiperglikemia dapat menyebabkan komplikasi metabolik akut termasuk ketoasidosis dalam jangka panjang yang berkontribusi pada komplikasi mikrovaskular persisten (Singh *et al.*, 2017). Oleh karena itu, pengaturan hiperglikemia postprandial merupakan salah satu langkah pendekatan terapeutik untuk pengobatan DMT2 yang ditargetkan terhadap enzim α -amilase, α -glukosidase, dipeptidil peptidase-IV (DPP-IV) dan glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD).

Pada beberapa tahun terakhir, banyak obat antidiabetes oral yang lebih baru diperkenalkan ke pasaran untuk mengontrol kondisi hiperglikemia pada pasien diabetes (Palanisamy *et al.*, 2018). Namun, obat antidiabetes oral termasuk biguanida (metformin), sulfonilurea (glibenklamid), meglitinida, tiazolidindion (TZD), inhibitor dipeptidil peptidase-IV (DPP-IV) dan inhibitor α -glukosidase yang dilaporkan memiliki efek antidiabetes melalui agen hipoglikemik, antihiperglikemik dan hipolipidemik ternyata menghasilkan berbagai efek samping (Chaudhury *et al.*, 2017; Nanjan *et al.*, 2018). Penggunaannya dalam jangka panjang dapat menyebabkan efek samping seperti gangguan saluran cerna, muntah, perut kembung, mual, diare, tumor ginjal, cedera hati dan lain-lain (Feng *et al.*, 2011; Zhai *et al.*, 2016; Mateos *et al.*, 2020).

Beberapa penelitian sebelumnya juga banyak melaporkan potensi senyawa bahan alam salah satunya senyawa fenolik. Misalnya, pada penelitian Ridhasya *et al.* (2020), dilaporkan senyawa ugonin J dan K yang diekstrak dari akar tunjuk langit (*Helminthostachys zeylanica*) memiliki aktivitas penghambatan α -glukosidase yang bersifat lemah-sedang (IC_{50} 273,13 \pm 0,402 ppm dan IC_{50} 138,21 \pm 0,263 ppm masing-masing) dibandingkan dengan akarbosa (IC_{50} 19,73 \pm 0,342 ppm). Kemudian, penelitian lainnya melaporkan bahwa *punicalagin*, urolitin A dan *ellagic acid* mampu menghambat α -glukosidase (IC_{50} 0,0055; IC_{50} 0,015 dan IC_{50} 0,025 mg/mL) dibandingkan inhibitor akarbosa (IC_{50} 0,38 mg/mL), serta memiliki efek penghambatan DPP-IV (IC_{50} 0,059; IC_{50} 0,095 dan IC_{50} 0,025 mg/mL) lemah dibandingkan sitagliptin adalah (IC_{50} 9,14 $\cdot 10^{-5}$ mg/mL) (Les *et al.*, 2018). Sifat inhibitorynya yang non kompetitif serta penggunaannya harus pada dosis tinggi, oleh karena itu pencarian bioproduk baru dan alami yang penggunaannya tanpa efek samping menjadi pengembangan menarik untuk dilakukan dan menjadi salah satu

alternatif yang cukup menjanjikan. Salah satu senyawa polifenol yang memiliki sifat fungsional dengan bioaktivitasnya yang beragam adalah florotanin (Montero *et al.*, 2016). Florotanin adalah salah satu senyawa polifenol yang banyak ditemukan dari jenis alga cokelat (*phaeophyceae*) dengan ketersediaan melimpah di alam sehingga menjadikannya berpotensi untuk dijadikan sebagai kandidat antidiabetes tipe-2.

Florotanin telah banyak dilaporkan mempunyai bioaktivitas yang beragam dikarenakan mempunyai gugus hidroksil (Montero *et al.*, 2016). Pada penelitian Park *et al.* (2018), senyawa 2-O-(2,4,6-trihidroksifenil)-6,6'-biekol, 6,8'-biekol dan 8,8'-biekol dari *Ecklonia cava* mampu menghambat aktivitas α -glukosidase ($2,3 \pm 1,2$ g/mL; $12,5 \pm 3,1$ g/mL; dan $2,3 \pm 0,1$ g/mL) secara kompetitif dibandingkan akarbose ($123,1 \pm 2,4$ g/mL). Senyawa florotanin juga dilaporkan memiliki aktivitas penghambatan yang baik terhadap enzim α -amilase dan α -glukosidase diantaranya senyawa diekol (Heo *et al.*, 2009; Lee *et al.*, 2010), ekol (Heo *et al.*, 2009), trifuhalol A (Zhang *et al.*, 2020), furofukoekol A dan dioksinodehidroekol (Eom *et al.*, 2012), 2,7''-floroglusinol-6,6'-biekol (Lee *et al.*, 2017). Pada penelitian Catarino *et al.* (2019) dan Amarante *et al.* (2020), ekstrak florotanin fraksi ekstrak dengan etil asetat terbukti menunjukkan aktivitas penghambatan α -glukosidase yang baik dibandingkan akarbose dan aktivitas enzimatis xantin oksidase yang baik dibandingkan alopurinol. Berdasarkan hasil skrining ekstrak yang diperoleh kedua ekstrak memiliki kandungan yang sama yaitu heksafukol, fukodifloreto, tetrafukol serta pentafuhalol (Catarino *et al.*, 2019; Amarante *et al.*, 2020).

Pada ekstrak florotanin *Sargassum fusiforme* berdasarkan hasil skrining UHPLC-QQQ-MS (*Ultra-high-performance liquid chromatography coupled with triple quadrupole mass spectrometry*) terdapat senyawa floreto, ekol, diekol, dioksinodehidroekol, fukofloreto dan fuhalol (Li *et al.*, 2017). Namun, Pada penelitian Montero *et al.* (2016), florotanin dari kelompok fuhalol ditemukan dalam jumlah melimpah yaitu fuhalol, hidroksifuhalol dan floreto pada mikroalga *Sargassum muticum*. Hasil skrining menggunakan HILIC \times RP-DAD-MS/MS (*Hydrophilic interaction chromatography \times reversed phase liquid chromatography couple to diodearray and tandem mass spectrometry detection*), ekstrak florotanin teridentifikasi memiliki senyawa trifuhalol, hidroksitetrafuhalol, pentafuhalol,

tetrafuhalol, hidroksitetrafuhalol, dihidroksitetrafuhalol, heksafloreto, hidroksipentafluhalol, dihidroksipentafluhalol, heptafloreto, dihidroksiheksafluhalol, hidroksiheksafluhalol, trihidroksiheksafluhalol, dihidroksiheptafluhalol, oktafluhalol, trihidroksiheptafluhalol, nonafluhalol, trihidroksioktafluhalol, dekafluhalol, dihidroksioktafluhalol, dihidroksinonafluhalol (Montero *et al.*, 2016).

Salah satu pendekatan yang paling sering digunakan dalam desain obat berbasis struktur adalah *molecular docking*. Pendekatan ini menggunakan simulasi komputasi untuk memprediksi ikatan/interaksi molekuler antara obat (ligan) – reseptor (protein), afinitas pengikatan dengan visualisasi pengikatannya serta aktivitasnya (Pratama *et al.*, 2017). Metode *molecular docking* dapat memprediksi pengikatan eksperimental dan afinitas molekul dalam situs pengikatan target reseptor tertentu dan saat ini telah dijadikan sebagai alat komputasi standar untuk desain obat dalam menemukan molekul biologis aktif (Guedes *et al.*, 2014).

Berdasarkan beberapa penelitian sebelumnya, telah banyak dikaji potensi florotanin sebagai kandidat antidiabetes secara eksperimental. Namun, sedikit penelitian yang melaporkan terkait potensi florotanin dari kelompok senyawa fuhalol baik secara *in silico* melalui simulasi *molecular docking* maupun secara eksperimental. Oleh karena itu, pada penelitian ini dilakukan kajian potensi senyawa florotanin khususnya dari kelompok senyawa fuhalol yaitu pentafluhalol A, pentafluhalol B dan hidroksipentafluhalol A berdasarkan pendekatan *in silico* simulasi *molecular docking* untuk menganalisis interaksi dan aktivitas antidiabetes dari florotanin yang terdapat pada *Sargassum muticum*.

Mekanisme molekuler dari senyawa florotanin dikaji melalui studi *molecular docking* dengan cara melakukan penambatan senyawa uji (ligan) pada protein target (reseptor). Potensi senyawa florotanin sebagai kandidat antidiabetes dikaji melalui besarnya afinitas pengikatannya dengan kontrol positif inhibitor yaitu akarbose untuk enzim α -amilase dan α -glukosidase, linagliptin untuk enzim dipeptidil peptidase-IV (DPP-IV) dan polidatin untuk glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD). Selain afinitas pengikatan, melalui studi *molecular docking* juga dapat ditunjukkan posisi pengikatan dan jenis ikatan yang berkontribusi dalam pembentukan kompleks enzim-ligan uji juga dibandingkan terhadap kontrol positif serta diketahui sifat inhibisi yang terbentuk. Hasil yang diperoleh akan dijadikan

sebagai *screening virtual* potensi medis untuk mengetahui potensinya sebagai kandidat antidiabetes tipe-2.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah “Bagaimana potensi florotanin *Sargassum muticum* sebagai kandidat antidiabetes tipe-2 berdasarkan studi *molecular docking*?”. Berdasarkan rumusan masalah tersebut, dijabarkan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Bagaimana interaksi molekuler dan afinitas pengikatan florotanin *Sargassum muticum* dengan enzim α -amilase, α -glukosidase, dipeptidil peptidase (DPP-IV) dan glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD) berdasarkan studi *molecular docking*?
2. Bagaimana sisi pengikatan dan sifat inhibisi florotanin *Sargassum muticum* dengan enzim α -amilase, α -glukosidase, dipeptidil peptidase (DPP-IV) dan glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD) berdasarkan studi *molecular docking*?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang dipaparkan, maka tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis:

1. Interaksi molekuler dan afinitas pengikatan florotanin *Sargassum muticum* dengan enzim α -amilase, α -glukosidase, dipeptidil peptidase (DPP-IV) dan glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD) berdasarkan studi *molecular docking*.
2. Sisi pengikatan dan sifat inhibisi florotanin *Sargassum muticum* dengan enzim α -amilase, α -glukosidase, dipeptidil peptidase (DPP-IV) dan glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD) berdasarkan studi *molecular docking*.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai potensi florotanin *Sargassum muticum* sebagai kandidat antidiabetes tipe 2 berdasarkan studi *molecular docking*. Informasi yang diperoleh diharapkan dapat memberikan informasi awal sebagai pertimbangan pemanfaatan florotanin jenis fuhalol *Sargassum muticum* sebagai kandidat antidiabetes tipe-2.

1.5 Struktur Organisasi Skripsi

Skripsi ini terdiri atas lima bab, yaitu: pendahuluan, tinjauan pustaka, metode penelitian, temuan dan pembahasan, serta kesimpulan dan saran. Pada bab pendahuluan memaparkan latar belakang yang berupa alasan yang mendasari penelitian dilakukan, rumusan masalah menampilkan masalah-masalah yang tercakup dalam latar belakang, tujuan penelitian yang akan dicapai dan manfaat penelitian, serta struktur organisasi skripsi yang memaparkan bagaimana susunan skripsi. Pada bab tinjauan pustaka memaparkan informasi dan teori pendukung dalam penelitian yang dilakukan. Bab metode penelitian memaparkan waktu, tempat, prosedur kerja dan teknis dalam pengerjaan penelitian. Pada bab temuan dan pembahasan memaparkan analisis data serta pembahasan terhadap hasil penelitian yang diperoleh. Kemudian, bab kesimpulan dan saran menjawab rumusan masalah serta hasil kajian ilmiah untuk penelitian selanjutnya.